

**Prostaglandin E_1 : Wirkung auf die Blutgase
bei zyanotischen Neugeborenen**

Ilse Christian

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0010

Aus der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
im Kindesalter am Deutschen Herzzentrum München

Direktor: Professor Dr. K. Bühlmeyer

Prostaglandin E_1 : Wirkung auf die Blutgase bei zyanotischen
Neugeborenen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Ilse Christian
aus München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. med. J. G. Schöber
Korreferent:	Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1978



1. Einleitung	1
2. Die Entstehung des Buches	2
3. Die Bedeutung des Buches	3
4. Die Entstehung des Buches	4
5. Die Bedeutung des Buches	5
6. Die Entstehung des Buches	6
7. Die Bedeutung des Buches	7
8. Die Entstehung des Buches	8
9. Die Bedeutung des Buches	9
10. Die Entstehung des Buches	10
11. Die Bedeutung des Buches	11
12. Die Entstehung des Buches	12
13. Die Bedeutung des Buches	13
14. Die Entstehung des Buches	14
15. Die Bedeutung des Buches	15
16. Die Entstehung des Buches	16
17. Die Bedeutung des Buches	17
18. Die Entstehung des Buches	18
19. Die Bedeutung des Buches	19
20. Die Entstehung des Buches	20
21. Die Bedeutung des Buches	21
22. Die Entstehung des Buches	22
23. Die Bedeutung des Buches	23
24. Die Entstehung des Buches	24
25. Die Bedeutung des Buches	25
26. Die Entstehung des Buches	26
27. Die Bedeutung des Buches	27
28. Die Entstehung des Buches	28
29. Die Bedeutung des Buches	29
30. Die Entstehung des Buches	30
31. Die Bedeutung des Buches	31
32. Die Entstehung des Buches	32
33. Die Bedeutung des Buches	33
34. Die Entstehung des Buches	34
35. Die Bedeutung des Buches	35
36. Die Entstehung des Buches	36
37. Die Bedeutung des Buches	37
38. Die Entstehung des Buches	38
39. Die Bedeutung des Buches	39
40. Die Entstehung des Buches	40
41. Die Bedeutung des Buches	41
42. Die Entstehung des Buches	42
43. Die Bedeutung des Buches	43
44. Die Entstehung des Buches	44
45. Die Bedeutung des Buches	45
46. Die Entstehung des Buches	46
47. Die Bedeutung des Buches	47
48. Die Entstehung des Buches	48
49. Die Bedeutung des Buches	49
50. Die Entstehung des Buches	50
51. Die Bedeutung des Buches	51
52. Die Entstehung des Buches	52
53. Die Bedeutung des Buches	53
54. Die Entstehung des Buches	54
55. Die Bedeutung des Buches	55
56. Die Entstehung des Buches	56
57. Die Bedeutung des Buches	57
58. Die Entstehung des Buches	58
59. Die Bedeutung des Buches	59
60. Die Entstehung des Buches	60
61. Die Bedeutung des Buches	61
62. Die Entstehung des Buches	62
63. Die Bedeutung des Buches	63
64. Die Entstehung des Buches	64
65. Die Bedeutung des Buches	65
66. Die Entstehung des Buches	66
67. Die Bedeutung des Buches	67
68. Die Entstehung des Buches	68
69. Die Bedeutung des Buches	69
70. Die Entstehung des Buches	70
71. Die Bedeutung des Buches	71
72. Die Entstehung des Buches	72
73. Die Bedeutung des Buches	73
74. Die Entstehung des Buches	74
75. Die Bedeutung des Buches	75
76. Die Entstehung des Buches	76
77. Die Bedeutung des Buches	77
78. Die Entstehung des Buches	78
79. Die Bedeutung des Buches	79
80. Die Entstehung des Buches	80
81. Die Bedeutung des Buches	81
82. Die Entstehung des Buches	82
83. Die Bedeutung des Buches	83
84. Die Entstehung des Buches	84
85. Die Bedeutung des Buches	85
86. Die Entstehung des Buches	86
87. Die Bedeutung des Buches	87
88. Die Entstehung des Buches	88
89. Die Bedeutung des Buches	89
90. Die Entstehung des Buches	90
91. Die Bedeutung des Buches	91
92. Die Entstehung des Buches	92
93. Die Bedeutung des Buches	93
94. Die Entstehung des Buches	94
95. Die Bedeutung des Buches	95
96. Die Entstehung des Buches	96
97. Die Bedeutung des Buches	97
98. Die Entstehung des Buches	98
99. Die Bedeutung des Buches	99
100. Die Entstehung des Buches	100

Meinem Sohn Andreas

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Prostaglandine	3
1. Geschichte, Vorkommen und Chemie	3
2. Wirkung und Abbau	5
III. Patienten und Methoden	6
1. Fallbeschreibungen	6
2. Dosis und Infusionsart	7
3. Infusionsort	7
4. Methoden der Blutgasanalysen	8
5. Statistik	8
IV. Ergebnisse	10
1. Wirkung von PGE_1 auf	
.1 arteriellen pO_2 und arteriellen SO_2	10
.2 kapillären pO_2 und kapillären SO_2	10
.3 zentralvenösen pO_2 und zentralvenösen SO_2	13
.4 pH, pCO_2 und Standardbikarbonat bei den Fällen ohne Natriumbikarbonatgaben	13
2. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	16
3. Nebenwirkungen	17
V. Diskussion der Ergebnisse	19
1. Dilatation des Ductus arteriosus	
.1 tierexperimentelle Hinweise	19
.2 Erfahrungen bei Kindern	21
.3 Wirkung der Prostaglandinsynthese-Hemmung	22
2. Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes	22
3. Erweiterung der Kollateralgefäße der Lunge	23
4. Indikationen zur PGE_1 -Therapie	24
5. Die Rolle des Infusionsortes und der Infusionsart	25

VI.	Zusammenfassung	26
VII.	Literaturverzeichnis	27
VIII.	Anhang	33

I. Einleitung

Innerer wieder wurden nicht-operative Techniken vorgeschlagen, um bestimmte angeborene Herzfehler zu behandeln (Porstmann 36, Rubin 37, Zuberbühler 48). Durchgesetzt hat sich bis jetzt nur das Verfahren von Pashkind und Miller (35), als initiale Notfalltherapie bei der Transposition der großen Arterien mit einem Ballonkatheter einen Vorhofseptumdefekt zu schaffen.

Herzfehler, die Pulmonalatresien, Pulmonalstenosen oder eine sehr hypoplastische rechte Kammer als Teil der Mißbildung beinhalten, sind meist gänzlich auf das Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli angewiesen, um überhaupt eine pulmonale Durchblutung zu gewährleisten. Wenn sich der Ductus arteriosus in den ersten postnatalen Lebenstagen oder -stunden schließt und die pulmonale Durchblutung absinkt, verstärkt sich die meist schon vorhandene Zyanose, die Sauerstoffsättigung sinkt, und eine schwere Gewebeshypoxie führt zur fortschreitenden metabolischen Azidose. Kinder mit diesen Fehlbildungen kommen in eine akut lebensbedrohliche Situation.

Chirurgische Eingriffe, wie Shuntoperationen zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie oder der Arteria subclavia und der Pulmonalarterie der gleichen Seite, die angewandt werden, um die pulmonale Durchblutung zu erhöhen, sind technisch schwierig. Die Größe der Anastomose ist oftmals schwer prüfbar und ungünstige anatomische Verhältnisse machen den Erfolg unsicher. Zusätzlich zu diesen Problemen kommt noch der schlechte präoperative Zustand der Neugeborenen. Infolgedessen sind diese Shuntoperationen mit einer hohen Mortalität belastet.

Zwei neue therapeutische Entwicklungen versprechen die Aussichten dieser Kinder zu verbessern. Sie helfen, die akute Notfallsituation zu überbrücken, denn später können viele dieser Fehler gut korrigiert werden.

Rudolph (33) und seine Mitarbeiter beschreiben die eine Methode, um den Ductus beim Neugeborenen offen zu halten. Sie infiltrier-

ten die Gefäßwand mit 10 %iger gepufferter Formaldehydlösung. Das Ergebnis war ein sofortiger Anstieg der Sauerstoffsättigung, sowie eine verbesserte klinische Situation als Ausdruck einer gestiegenen pulmonalen Durchblutung über den Ductus arteriosus. Obwohl dieses Verfahren die Schwierigkeiten der Shuntoperationen vermeidet, benötigt man noch eine Vollnarkose, Thorakotomie und das sorgfältige Aufsuchen des Ductus arteriosus vor der Infiltration mit Formaldehyd.

Eine weitere Möglichkeit, den Ductus arteriosus über eine gewisse Zeit offen zu halten, wurde in den letzten Jahren gefunden. Auf Grund von Untersuchungen an Kalbs- und Lammfeten (Coceani 10, Starling 43) scheinen die Prostaglandine der E-Reihe für die Offenhaltung des Ductus arteriosus eine entscheidende Rolle zu spielen. Der Nachweis ihrer gefäßdilatierenden Wirkung führte zu der Überlegung, daß ihre Anwendung bei Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern, niedriger Sauerstoffsättigung und duc-tusabhängiger pulmonaler Durchblutung nützlich sein mag (Olley 26).

Starling et al. (12), Heyman (15), Christensen (6), Schöber (38) und Neutze (35) berichteten vom erfolgreichen Einsatz des Prostaglandin E_1 . Olley und Coceani (30) benützten Prostaglandin E_2 bei vier Neugeborenen mit Pulmonalatresie und schwerer Hypoxie. Fortlaufende intraaortale oder intravenöse Infusion, die bis zur erfolgreichen Shuntoperation durchgeführt wurde, brachte einen sofortigen und dauerhaften Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung. Der Vorteil liegt in der Anwendungsmöglichkeit ohne Thorakotomie, die Effektivität kann in idealer Weise während der diagnostischen Herzkatheterisierung bewiesen werden.

II. Die Prostaglandine

1. Geschichte, Vorkommen und Chemie

Die Prostaglandine sind eine Gruppe hormonähnlicher Substanzen. Ihre Geschichte begann in den frühen dreißiger Jahren, als Kurzrock und Lieb die Beobachtung machten, daß der menschliche Uterus nach Instillation von Samenflüssigkeit mit Kontraktionen und Erschlaffung reagierte. Drei Jahre später beschrieben Goldblatt und v. Euler die biologische Aktivität der Samenflüssigkeit von Menschen und Schafen. Die Extrakte der Samenbläschen nannte von Euler Prostaglandine (13). Der Name ist jedoch irreführend, denn heute weiß man, daß die Prostaglandine in nahezu allen Geweben des Körpers unter anderem in Gehirn, Iris, Thymus, Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Niere, Prostata und Uterus gebildet werden. Ihr höchster Konzentrationsspiegel ist in den Anhangdrüsen zu finden. Bergström und Mitarbeiter (1) gelang 1962 die Isolierung und Strukturaufklärung der Prostaglandine.

Sie stellen eine Familie von Substanzen dar, die zwar hinsichtlich ihrer chemischen Struktur miteinander verwandt sind, in ihrer biologischen Wirksamkeit aber deutliche Unterschiede aufweisen. Chemisch gesehen besitzen alle Prostaglandine 20 C-Atome und sind zyklische ungesättigte Fettsäuren. Das Grundgerüst der Prostansäure findet sich immer wieder.

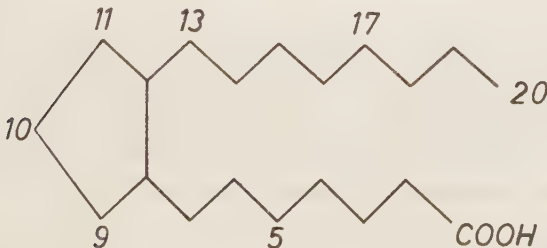


Abb. 1 Struktur der Prostansäure

Dementsprechend haben sie einen 5-gliedrigen Ring und zwei Seitenketten.

Sie unterscheiden sich durch

1. die Zahl der Doppelbindungen
2. die Zahl der OH-Gruppen und
3. das Vorhandensein oder Fehlen der Ketogruppen.

Man unterscheidet 4 große Gruppen, die A, B, E und F-Prostaglandine. Alle Prostaglandine der E-Reihe enthalten die charakteristische 11- α -Hydroxy - 9 - keto - gruppe.

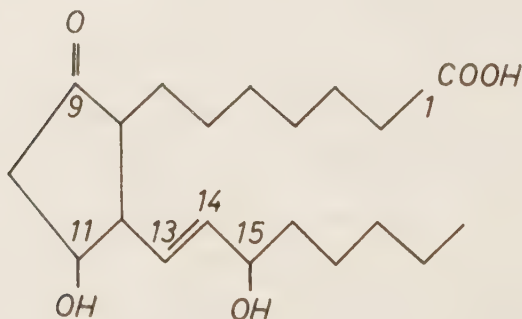


Abb. 2 Struktur von Prostaglandin E₁
(11 α , 15 Dihydroxy-9-oxo-13 prostansäure)

Eine weitere Unterteilung ist durch die Angabe der Doppelbindungen möglich, ihre Anzahl wird durch Hinzufügen einer Zahl zu den Buchstaben wiedergegeben, z.B. E₂ und F₃. Schließlich bezeichnen die griechischen Buchstaben α oder β , in welcher Ebene die am Cyclopentanring angelagerte Hydroxygruppe liegt. Nur die α -Prostaglandine und nicht die β -Prostaglandine kommen natürlicherweise vor.

Die Prostaglandine werden im Organismus aus den hoch ungesättigten Fettsäuren gebildet, z.B. der fünffach ungesättigten Eikopentaensäure, der Arachidonsäure oder der Homo - γ -Linolinsäure. Als

primäre Prostaglandine bezeichnet man die Prostaglandine E_1 , E_2 und E_3 , sowie die korrespondierenden $F\alpha$ -Verbindungen. Alle primären Prostaglandine enthalten die 13:14 Transverbindung.

2. Wirkungen und Abbau

Die Prostaglandine zählen zu den wirksamsten Substanzen überhaupt, d.h. sie bewirken biologische Reaktionen in minimalen Dosen. Ihre biologische Aktivität ist äußerst vielfältig. Prostaglandin E_1 z.B. erhöht die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und erniedrigt den peripheren Gefäßwiderstand (Nakano 24, Werning 46). Es reduziert den Widerstand im Bronchialsystem und ist dadurch bei Asthmatikern therapeutisch brauchbar (Horton 16, Kadowitz 19, Kuschinsky 22). Es beeinträchtigt die Noradrenalin-freisetzung und erhöht die Aktivität der nichtvaskulären glatten Muskulatur, was in einer gesteigerten Motilität der Darmmuskulatur zum Ausdruck kommt. Weiterhin besitzt es mehrere metabolische Effekte. Es erniedrigt die Freisetzung von Glyzerin und freien Fettsäuren und stimuliert die Synthese von Glykogen aus Glucose. Ferner übt es einen Einfluß auf die Freisetzung von Histamin, Heparin und Serotonin sowie auf die Thrombozytenaggregation aus (Werning 46).

Der Effekt der einzelnen Prostaglandine kann dabei sehr unterschiedlich sein, z.B. führt Prostaglandin E zur Senkung des arteriellen Blutdrucks, während die Gruppe der Prostaglandine F eine Hypertonie hervorruft.

Neben ihrer Wirkung auf die Gefäße weiß man heute, daß die Prostaglandine die Natriurese, Kaliurese und Diurese erhöhen. Der renale Plasmafluß kann gesteigert werden, während sich die glomeruläre Filtrationsrate nicht verändert (Werning 47).

Die Inaktivierung eines Prostaglandins geschieht durch das Enzym 15-Hydroxyprostaglandindehydrogenase (Piper 31). Den größten Anteil dabei hat die Lunge. Schon 90 % des Prostaglandins E_1 , das im Blut stabil ist, verschwindet während einer einzigen Lungenpassage (Cassin 5, Ferreira 14).

III. Patienten und Methoden

1. Fallbeschreibungen

Prostaglandin E_1 (im weiteren Text häufig mit PGE_1 bezeichnet) wurde bei 15 Patienten eingesetzt¹⁾ (zusammenfassende klinische Daten siehe Tabelle 1 und 2). Davon hatten 13 eine Pulmonalatresie zum größten Teil kombiniert mit zusätzlichen Herz- und Gefäßmißbildungen wie Ventrikelseptumdefekt, Tricuspidalatresie, Transposition der großen Arterien, AV-Kanal, single ventricle. 10 Kinder waren männlichen, 5 weiblichen Geschlechts. Ihre Körpergewichte lagen zwischen 1880 und 4680 g. Bei Beginn der PGE_1 -Therapie war die Mehrzahl der Kinder bis zu 12 Tage alt. Der jüngste Patient war 12 Stunden, der älteste 77 Tage alt.

Die Indikation zur PGE_1 -Therapie war in jedem Fall eine schwere Hypoxie (arterieller Sauerstoffpartialdruck weniger als 30 Torr). Im allgemeinen lief die PGE_1 -Infusion präoperativ über 6 bis 53 Stunden, im Durchschnitt 18 Stunden.

Ausnahmen bildeten die Kinder 13 und 14. Beim ersten zögerten die Eltern mit der Operationserlaubnis. PGE_1 lief 101 Stunden intermittierend vor der Operation. Da der po_2 nach Absetzen bedrohlich absank, mußte PGE_1 wieder gegeben werden. Bei Kind 14 schien der Herzfehler inoperabel. Nach 131 1/2stündiger intermittierender PGE_1 -Gabe entschloß man sich dann doch zu einer Palliativoperation, bei der das Kind verstarb.

Bei einzelnen Patienten war auch nach der Operation eine nochmalige PGE_1 -Infusion nötig. So z.B. bei Patient 3. Hier kam es wenige Tage nach der Shuntoperation zu einer Thrombosierung des Blalock-Taussig-Shunts mit bedrohlichem Abfall des arteriellen po_2 . Eine nochmalige PGE_1 -Gabe ließ den po_2 wieder ansteigen. Der Patient verstarb bei der diffizilen Reoperation. Bei der Sektion wurde der Ductus arteriosus offen gefunden. Dieses Kind war bei der PGE_1 -Behandlung bereits 77 Tage alt, ein Hinweis, daß die PGE_1 -Therapie auch noch nach der Neugeborenenperiode versucht werden kann.

¹⁾ Herrn Dr. Kordian (Fa. Upjohn) sei für die Überlassung des Präparates gedankt

Die Kinder 3, 10 und 12 starben postoperativ. Bei ihnen wurde PGE_1 noch einmal eingesetzt, um den schlechten prämortalen Zustand zu bessern. Wenn auch eine bessere Oxygenierung gelang, konnten die Kinder nicht gerettet werden.

Bei Patient 6 mußte nach der Brock'schen Sprengung der Pulmonalklappe und 42-stündiger postoperativer PGE_1 -Gabe zusätzlich ein Blalock-Taussig-Shunt angelegt werden.

Bei Patient 13 und 15 führte die 44- bzw. 58-stündige postoperative intermittierende PGE_1 -Behandlung zur bleibenden Stabilisierung des arteriellen pO_2 .

Die Kinder 1 und 2 konnten wegen der vorliegenden Ebstein'schen Anomalie nicht operiert werden. Ihr anfänglich niedriger pO_2 konnte durch PGE_1 angehoben werden. Patient 1 starb jedoch infolge einer abszedierenden Pneumonie. Kind 2 konnte mit stabilen Sättigungswerten entlassen werden.

2. Dosis und Infusionsart

Die Dosis lag zu Beginn der Infusion stets bei $0,1 \mu\text{g/kg/min}$. Diese Anfangsdosis konnte nach wenigen Stunden zumeist auf die Hälfte oder $1/4$ reduziert werden. Infundiert wurde mit einer Infusionspumpe (Fa. Braun - Melsungen).

3. Infusionsort

Bei 9 Kindern wurde das Medikament zunächst über einen Umbilicalarterienkatheter in die Brustaorta in Höhe des Ductus arteriosus gegeben, in 6 Fällen über einen zentralen Venenkather, bei 2 Kindern wurde über eine periphere Skalpvene infundiert (zu hohe Fallzahl kommt durch Addition der prä- und postoperativen Gaben zustande). Die Katheterlage wurde radiologisch kontrolliert.

4. Methoden der Blutgasanalysen

Die arteriellen Blutproben wurden über den Umbilicalarterienkatheter entnommen, die zentralvenösen aus dem zentralen Venenkatheter. Die kapillären Blutgasproben konnten nicht immer unter günstigsten Bedingungen - warme Extremitäten - entnommen werden. Dadurch entstanden möglicherweise falsch zu niedrige Werte. Das Blut wurde unmittelbar vor dem Einsatz von PGE_1 , eine Stunde und 4 Stunden nach Beginn der PGE_1 -Infusion abgenommen und ausgewertet. Da es im klinischen Betrieb oft nicht möglich war die Blutgasanalysen exakt zu den festgelegten Zeiten abzunehmen, wurden immer möglichst naheliegende Proben zur Berechnung herangezogen. Beim Ein-Stundenwert betrug die Zeitdifferenz bis zu 20 min., beim 4-Stundenwert bis zu einer Stunde.

Unmittelbar nach der Entnahme wurde der pH-Wert, der pO_2 und der pCO_2 im AVL-Gas-Check (Acid-Base- O_2 -Micro-Analyzer System K. Harnoncourt) bei 37°C gemessen, die Werte wurden auf den zur Zeit der Messung herrschenden Barometerdruck bezogen. Die Berechnung des Standardbikarbonats und der Sauerstoffsättigung erfolgte nach dem Nomogramm von Thews und Harnoncourt.

Gleichzeitig mit der Blutentnahme wurde die Sauerstoffkonzentration der Einatemungsluft z.T. im Inkubator, z.T. aus dem Respirometer abgelesen. Von den 15 Kindern atmeten nur 7 während der ganzen PGE_1 -Gabe spontan, 8 wurden beatmet - vor allem bei den postoperativen PGE_1 -Infusionen, 4 atmeten über ein CPAP-System. Diese unterschiedlichen Bedingungen konnten außer acht gelassen werden, da sich bei einer getrennten Berechnung kein Unterschied der Ergebnisse zeigte. Es herrschten in jedem Fall vor und nach Prostaglandingabe dieselben Bedingungen hinsichtlich der Beatmung.

5. Statistik

Zur statistischen Auswertung stand der Rechner Compucorp 327 Scientist zur Verfügung. Aus den Einzeldaten $x_1, x_2, x_3, \dots, x_i, \dots, x_n$ wurden errechnet und in den Tabellen im Anhang zusammengestellt:

- der Mittelwert $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$
- die Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{(\sum_{i=1}^n x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$
- die Varianz $s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2$, sowie
- die Standardfehler des Mittelwertes $\sqrt{\frac{s}{n}}$

Zur Signifikanzprüfung wurde der t - Test für verbundene Stichproben herangezogen (Überla 44). Dabei wurde die Differenz d zwischen der nichtbehandelten und der behandelten (1 Std- und 4 Std-Wert) Beobachtungseinheit eines Patienten gebildet. Davon wurde wiederum der Mittelwert $\bar{d}$, die Standardabweichung s_d , die Stichprobenvarianz s_d^2 sowie der Standardfehler des Mittelwertes $s_{\bar{d}}$ errechnet. Als Prüfmaß wurde $t = \frac{\bar{d}}{s_d} 2\sqrt{n}$ verwendet, das der sog. t - Verteilung folgt. Diese hängt von den sog. Freiheitsgraden ab, die bei verbundenen Stichproben $\gamma = n - 1$ beträgt. Aus den wissenschaftlichen Tabellen Geigy wurden die p - Werte abgelesen.

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind im Anhang in Form von Tabellen (3 - 6) zusammengefaßt.

1. Wirkung von PGE_1 auf:

.1 arteriellen pO_2 und arterielle SO_2 ¹⁾ (Abb. 3)

In jedem Fall kam es nach Beginn der PGE_1 -Infusion zu einem Anstieg des arteriellen pO_2 . Die vorher zyanotischen Kinder wurden hierbei sichtbar rosiger. Die Wirkung setzte bereits nach 10 - 20 Min. ein und erreichte nach einer Stunde den 1. Höhepunkt.

(Blutgasanalysen liegen nur in einzelnen Fällen nach 10 und 20 Min. vor). Der arterielle pO_2 stieg von 26 Torr im Mittel auf 48 Torr nach einer Stunde und 50 Torr nach 4 Stunden. (Wegen der mangelnden Meßgenauigkeit wurde auf die Stellen nach dem Komma verzichtet).

Der Wert vor der PGE_1 -Therapie und der nach einer bzw. 4 Stunden seit Beginn der PGE_1 -Infusion unterschieden sich bei verbundenen Stichproben signifikant.

Ebenso signifikant war der Anstieg der Sauerstoffsättigung. Sie stieg im Mittel von 48 % auf 83 % nach einer Stunde und 85 % nach vier Stunden. Bei fortlaufender PGE_1 -Infusion hielt sich die arterielle O_2 -Sättigung in den folgenden Stunden auf dem erhöhten Niveau.

.2 kapillären pO_2 und kapilläre SO_2 (Abb. 4)

Der Effekt auf die Oxygenierung zeigte sich in gleicher Weise in einem Anstieg von pO_2 und O_2 -Sättigung des kapillären Blutes. Der kapilläre pO_2 erhöhte sich vom mittleren Ausgangswert 25 Torr auf 39 Torr nach einer Stunde und 43 Torr nach 4 Stunden. Verbundene Stichproben zeigten eine deutliche Signifikanz.

¹⁾ pO_2 = Sauerstoffpartialdruck

SO_2 = Sauerstoffsättigung

Die kapilläre Sättigung stieg von im Mittel 41 % auf 66 % nach einer Stunde und 74 % nach 4 Stunden.

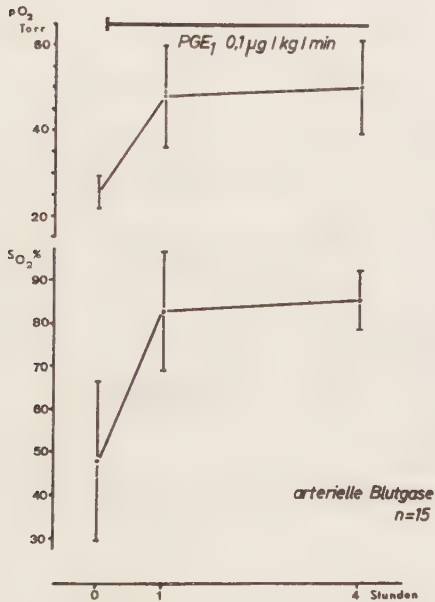


Abb. 3 Zunahme des arteriellen pO_2 und der arteriellen SO_2 eine bzw. vier Stunden nach Beginn der PGE_1 -Infusion
 $p < 0,005$

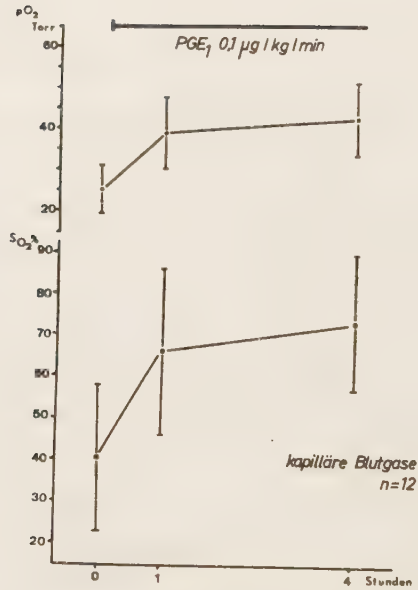


Abb. 4 Zunahme des kapillären pO_2 und der kapillären SO_2 während der PGE_1 -Infusion
 $p < 0,0005$

.3 zentralvenösen pO_2 und zentralvenöse SO_2 (Abb. 5)

In einer kleineren Gruppe - 6 Neugeborene - wurde die PGE_1 -Wirkung auf den zentralvenösen pO_2 und die O_2 -Sättigung geprüft. Der zentralvenöse pO_2 erhöhte sich in dieser Gruppe von 23 Torr auf 41 Torr in der ersten Stunde und auf 43 Torr nach 4 Stunden.

Die Sauerstoffsättigung stieg von 31 % auf 74 % in der ersten Stunde und auf 77 % in der vierten Stunde.

Die Anstiege unterschieden sich signifikant.

.4 pH, pCO_2 und Standardbikarbonat¹⁾ bei Kindern, die kein Natriumbikarbonat erhalten hatten (Abb. 6)

Da einzelne Kinder zum Ausgleich ihrer Azidose Natriumbikarbonat erhielten, was die Ergebnisse von pH, pCO_2 und Standardbikarbonat beeinflussen könnte, wurde eine separate Gruppe von Kindern ohne Natriumbikarbonatgabe gebildet. Arteriell abgenommene Werte und kapilläre Werte wurden zusammengefaßt, da man annehmen kann, daß sich diese weitestgehend entsprechen.

Dabei stieg der pH von 7,37 auf 7,44 in der ersten Stunde und auf 7,40 nach vier Stunden. Nur die Einstundendifferenz war signifikant.

Der pCO_2 fiel von 47 Torr auf 43 Torr, stieg jedoch nach vier Stunden wieder auf 45 Torr. Der Abfall nach einer Stunde war statistisch signifikant.

Das Standardbikarbonat stieg von 25 meq/l auf 28 meq/l nach einer Stunde. Die Differenz war signifikant. Nach vier Stunden fiel jedoch das Standardbikarbonat wieder ab.

¹⁾ pH = aktuelle Wasserstoffionenkonzentration des Blutes
 pCO_2 = Kohlensäurepartialdruck
 HCO_3^- = Standardbikarbonat

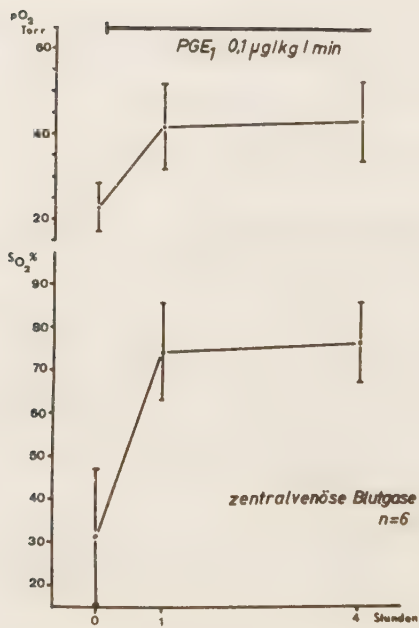


Abb. 5 Zunahme des zentralvenösen pO_2 und der zentralvenösen SO_2 während der PGE_1 -Infusion
 $p < 0,01$

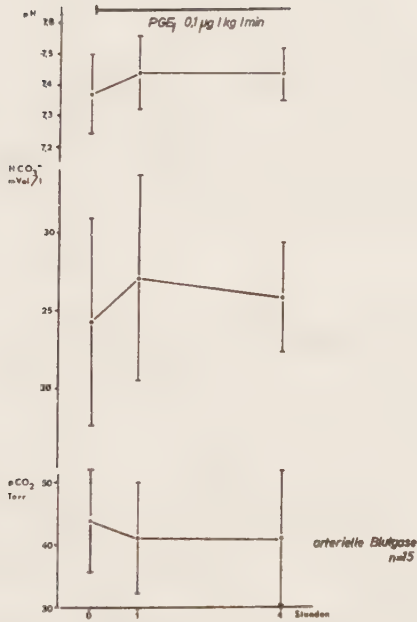


Abb. 6 Geringe Zunahme des arteriellen pH ($p < 0,01$) und des HCO_3^- ($p < 0,05$) und mäßige Abnahme des pCO_2 ($p < 0,01$) eine Stunde nach Beginn der PGE_1 -Infusion; vier Stunden nach Therapiebeginn keine signifikante Änderung nachweisbar

2. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Die Wirkung von PGE_1 war frühestens nach 10 Minuten erkennbar, im Mittel etwa nach 20 Minuten. Diese Zeit findet man in der Literatur bestätigt (Olley 30).

Die Dauer der Wirksamkeit schwankte erheblich. So fielen die Sauerstoffsättigungen bei den einzelnen Kindern nach Absetzen von PGE_1 im Zeitraum von 4 bis 48 Stunden. Bei Kind 13 kann man das Absinken immer wieder beobachten.

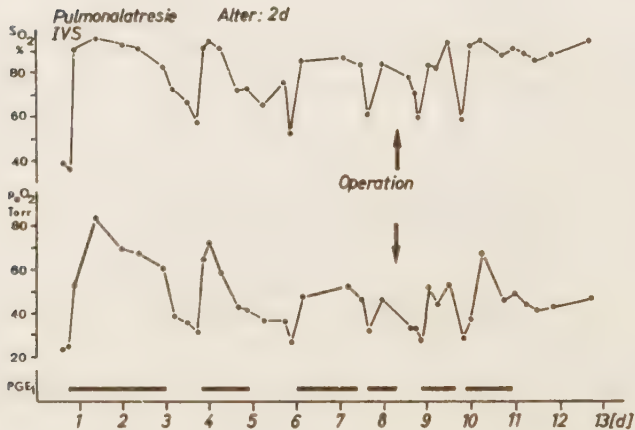


Abb. 7 Verlauf bei Kind 13

Auch nach der Operation (Brock'sche Sprengung der Pulmonalklappe) mußte noch einmal PGE_1 eingesetzt werden. Nach 45-stündiger intermittierender PGE_1 -Gabe hatte sich offenbar der Vorwärtsfluß über die eröffnete Pulmonalklappe soweit vergrößert, daß das Kind ohne PGE_1 -Infusion zurecht kam.

3. Nebenwirkungen

Neben dem regelmäßigen Effekt auf die Blutgase zeigte die Mehrzahl der Patienten unter der PGE_1 -Infusion eine Erhöhung der Körpertemperatur bis zu 39° Celsius. Zum Teil sank die Temperatur spontan wieder trotz Beibehaltung der Dosis, möglicherweise ein Zeichen der Adaptation. Zum Teil wurde versucht das Fieber mit physikalischen Maßnahmen zu unterdrücken. Diese Nebenerscheinung ist eine häufige Beobachtung in der Literatur (Olley 30). Sie wird von Coceani (7) bestätigt, der eine Hyperpyrexie beschreibt, wenn man Prostaglandine der E-Reihe in den Liquor von Hunden spritzt.

Auch wurden häufig Unruhe und Muskelzittern beobachtet. Dafür gibt es noch keine Erklärung, da in der Literatur ein eher sedativer Effekt der Prostaglandine der E-Reihe beschrieben wird (Coceani 7).

Bestätigt von Bergström (2) sowie von Carlson et al. (4) fanden wir eine Zunahme der Ventilation. Auch Maxwell (23) und Hyman (17) konnten das in Tierversuchen nachweisen. Dabei steigt die Sauerstoffaufnahme, aber auch der Sauerstoffverbrauch.

Bei 3 Neugeborenen kam es zu Apnoeanfällen, eine Nebenerscheinung, die auch von Olley (30) und Neutze (25) beschrieben wird. Mitberücksichtigen muß man jedoch eine eventuelle Unreife des Atemzentrums, sowie sonstige neurologische Auffälligkeiten. Zusätzlich scheinen gerade die aufgetretenen Apnoen dosisabhängig, denn bei zwei versehentlichen Überdosierungen kam es zu Apnoe und Bradykardie.

Ein oftmals erwünschter Nebeneffekt war einige Male ein erhöhter Urinfluß, vor allem bei Kindern, die eine mangelhafte Urinausscheidung aufwiesen. PGE_1 steigert die Diurese, Natriurese und Kaliurese (Werning 46, 47)

Eine harmlose Nebenerscheinung waren bei 3 Kindern lokale Hauterytheme, ein vasodilatatorischer Effekt der Prostaglandine, die durch eine ungleichmäßige Verteilung des Medikaments in den verschiedenen Gefäßgebieten zustande gekommen sein muß.

Auf Grund dieser mit unterschiedlicher Intensität aufgetretenen Nebenwirkungen wurde die Therapie in drei Fällen abgebrochen und später in reduzierter Dosis wieder aufgenommen. Bei Reduktion der Dosis waren die Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt.

V. Diskussion der Ergebnisse

Bei allen Patienten wurde während der Prostaglandin E_1 -Therapie eine bessere Oxygenierung des arteriellen, kapillären und zentralvenösen Blutes erreicht. Da der zentralvenöse Sauerstoffpartialdruck eng mit dem Gewebepartialdruck korreliert, kann man auch auf eine verbesserte Oxygenierung des Gewebes unter der PGE_1 -Infusion schließen. In der Folge normalisierte sich ebenso der Säure-Basen-Status.

Welche Wirkungsmechanismen führen zu dieser besseren Sauerstoffversorgung?

1. Dilatation des Ductus arteriosus

Da bei den Neugeborenen mit Pulmonalatresie oder extremer Pulmonalstenose die Lungendurchblutung, und damit die Blutoxygenierung im wesentlichen von der Weite des Ductus arteriosus bestimmt wird, muß man zunächst daran denken, daß PGE_1 den sich meist verschließenden Ductus arteriosus Botalli offen hält.

.1 tierexperimentelle Hinweise

Zum Teil an Geweberingen, zum Teil an isolierten Ducten von Lämmern und Kälbern haben Starling und Elliott (43) sowie Olley (29) und Coceani (8) in vitro nachgewiesen, daß alle Prostaglandine der E-Reihe eine deutliche Erschlaffung des Ductus arteriosus hervorrufen. Ihr Einfluß wird abgeschwächt, wenn man das Gewebe hohen Sauerstoffkonzentrationen aussetzt (Coceani 8, 9).

Ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks bewirkt die Kontraktion des Ductus arteriosus Botalli beim Übergang vom Fetalleben zum extrauterinen Leben (Reis 32). Diese Kontraktion wird nicht neural gesteuert. Born et al. (3) zeigten, daß nach Ausschaltung des gesamten Nervensystems der Effekt des Sauerstoffs auf den Ductus erhalten blieb. O_2 wirkt direkt auf die glatte Muskelzelle der Gefäßwand des Ductus arteriosus (Kovalčik 21, Coceani 8).

Auch die Wirkung von Prostaglandinen in Gegenwart von pharmakologisch blockierenden Substanzen und in durch hohe Kaliumkonzentrationen depolarisierten Muskeln, sowie ihre Kalziumabhängigkeit läßt auf eine nicht neural gesteuerte Aktion schließen (Bergström 1). Vielmehr wird ein spezifischer Rezeptor in der Zellmembran vermutet, um den die Prostaglandine und der Sauerstoff konkurrieren.

Die Antworten des Ductus arteriosus auf PGE_1 -Gaben können durch die Ionenzusammensetzung des Mediums, durch Hormone, Blocker und Interaktionen mit anderen Agonisten verändert werden. Coceani et al. (11, 10) setzten dem Gewebesbad Prostaglandinsyntheseblocker wie Indomethazin und Eicosa-5, 8, 11, 14-tetrahydroxysäure zu und beobachteten eine ausgeprägte und langanhaltende Kontraktion des hypoxischen Ductus arteriosus. Reduziertes Glutathion, ein bekannter Stimulator der PGE -Synthese in den Geweben, läßt den Ductus arteriosus in vitro erschlaffen (Coceani 9). Dies sind weitere Hinweise der Ductus dilatierenden Wirkung des PGE_1 .

Prostaglandine kommen aber auch als normale Bestandteile der Ductus-arteriosus-gefäßwand vor und wurden ebenso aus den Umbilicalarterien und -venen isoliert (Coceani 8, Olley 30). Das deutet darauf hin, daß die Kontraktilität in vivo von endogenen Prostaglandinen kontrolliert wird. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß bei Kalbs- und Lammfeten die Prostaglandine der E-Reihe dafür verantwortlich sind, den Ductus arteriosus Botalli bei Feten offen zu halten (Coceani 10, Olley 28). Sharpe (39, 40) sowie Olley und Mitarbeiter (28) beobachteten eine Kontraktion des Ductus arteriosus beim Feten in utero, wenn sie einem trächtigen Tier nahe dem Termin Prostaglandinsynthetasehemmer wie Indomethazin oder Salizylate gaben.

Sharpe und Mitarbeiter (41) wiesen mit Hilfe der Ganzkörpergefrieremethode die dilatierende Wirkung der Prostaglandine E_1 und E_2 auf den Ductus von Ratten- und Kaninchenneugeborenen nach. An Micrometerschnitten durch den Ductus konnten sie die Durchmesser nachmessen und beobachteten eine deutliche Erweiterung des sich schon verschließenden Gefäßes. Sie fanden außerdem große Mengen von prostaglandinabbauenden Enzymen in der Lunge

von neugeborenen Ratten, die darauf hinweisen, daß die endogenen ductalen Prostaglandine bei der Reaktion des Ductus auf Sauerstoff eine hemmende Rolle spielen. Der Verschluß des Ductus arteriosus als Antwort auf höhere Sauerstoffpartialdrucke in der Neugeborenenperiode kommt möglicher Weise durch einen beginnenden Abfall von den Rezeptoren oder eine Verminderung des endogenen Prostaglandins durch abbauende Enzyme aus der Lunge zustande.

Starling et al. (42) zeigten in einem weiteren Versuch die dilatierende Wirkung der Prostaglandine an lebenden Schweinen. Mit Hilfe der Cineangiographie sahen sie die deutliche Eröffnung und Dilatation des Ductus arteriosus bei 3 - 6 Stunden alten Ferkeln.

.2 Erfahrungen bei Kindern

Neben den Tierexperimenten mit PGE_1 liegen auch schon zahlreiche Berichte über die Anwendung bei Kindern mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern vor. Ebenfalls mit Hilfe der Cineangiographie kontrollierten Heymann und Rudolph (15) die Wirkung an 4 Neugeborenen mit Pulmonalatresie. Der Durchmesser des Ductus arteriosus war vor der PGE_1 -Gabe im Durchschnitt 2,75 mm weit und eröffnete sich nach PGE_1 auf im Mittel 5,18 mm, eine Erweiterung um 89 %. Über weitere Erfahrungen mit Hilfe des PGE_1 den Ductusverschluß über die ersten Tage zu verhindern, berichteten Elliott (12), Schöber (38), Neutze (25) und Olley (30). Darunter waren Kinder mit Pulmonalatresien, kritischen Pulmonalstenosen, Ebsteinsyndromen und Transpositionen der großen Gefäße, bei denen eine Septostomy fehlgeschlagen war, und solche mit hypoplastischem rechten Ventrikel. In allen Fällen konnte eine befriedigende Erhöhung der Sauerstoffsättigung erreicht werden.

Die dilatierende Wirkung von PGE_1 auf den Ductus arteriosus konnten wir in vielen Fällen mit Hilfe der Auskultation bestätigen. Das anfänglich laut hörbare systolisch-diastolische Maschinengeräusch wurde nach wenigen Stunden oft leiser oder war ganz verschwunden. Nach Beginn der PGE_1 -Therapie war dann wieder ein deutliches kontinuierliches Crescendo-Decrescendo-Geräusch mit punctum maximum im 1. und 2. ICR links hörbar. Zusätzlich fand

man bei der an eine PGE_1 -Therapie anschließenden Operation in den meisten Fällen einen weit offenen Ductus arteriosus. Diese Beobachtungen werden von Olley (30) bestätigt.

.3 Wirkung der Prostaglandinsynthese-Hemmung

Aber auch der umgekehrte Vorgang, die Kontraktion des Ductus arteriosus mit Hilfe von Prostaglandinsynthese-Hemmern wird praktisch angewendet. Segensreich ist die Methode vor allem bei Frühgeborenen mit offenem Ductus arteriosus Botalli. Starling (43), Rudolph (34) und Friedman (14 a) gaben oral oder rectal Indomethazin sowie Aspirin in unterschiedlichen Dosierungen und beobachteten, daß die klinischen Symptome sowie die physikalischen, echokardiographischen und radiologischen Zeichen des Links-Rechts-Shunts durch den offenen Ductus verschwanden. Auf diese Weise konnte vielen Kindern eine Operation erspart werden.

2. Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes

Zusätzlich mag auch ein Absinken des pulmonalen arteriellen Widerstandes unter der PGE_1 -Therapie für die verbesserte Lungendurchblutung verantwortlich sein (Cassin 5, Christensen 6). Die Prostaglandine der E-Reihe sind starke Vasodepressoren in situ. Sie senken den Blutdruck und den Gefäßwiderstand (Nakano 24). Joiner et al. (18) wiesen die Vasodilatation auch der Pulmonalgefäße nach. Sie untersuchten isolierte Streifen der intrapulmonalen Arterien und Venen. Hyman (17) sowie Maxwell (23) beobachteten während der PGE_1 -Infusion an lebenden Hunden einen langsamen aber stetigen Abfall des Druckes in den kleinen Lobusvenen und -arterien, sowie in der Hauptpulmonalarterie. Ebenso nahm der pulmonale Gefäßwiderstand ab. Ihrer Meinung nach hat PGE_1 keinen sympathomimetischen Effekt, noch waren die beobachteten Änderungen die Folge einer Ganglionblockade oder eines -adrenergen Blocks. Grundsätzlich ähnelten die Wirkungen denen eines komplexen vasoaktiven Polypeptids wie z.B. Bradykinin.

Weir (45) beschreibt eine wirksame Abschwächung der pressorischen Wirkung der Hypoxie auf die pulmonalen Gefäße. Er schlägt die

therapeutische Anwendung vor, wenn eine Perfusions-Ventilationsstörung vorliegt mit erhöhtem pulmonalen Gefäßwiderstand, besonders wenn eine Beatmung nicht ausreicht, um die Blutgase zu verbessern. So wäre der Einsatz von PGE_1 beim Atemnotsyndrom sowie beim "Persistierenden Fetalen Kreislauf" (Schöber 38 a) zu erwägen. Ebenso muß man diesen Wirkungsmechanismus bei den Patienten mit Ebstein-Syndrom diskutieren.

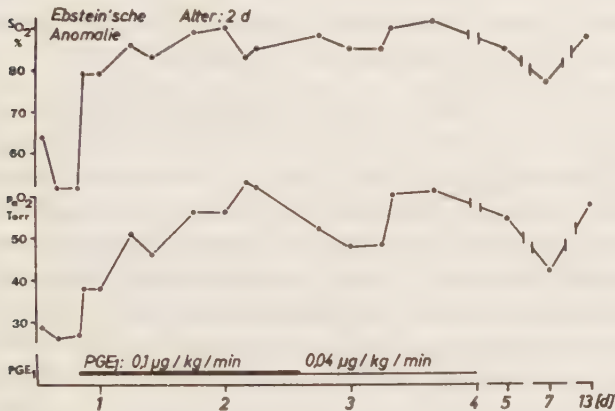


Abb. 8 PGE_1 -Therapie bei Kind 2 mit Ebstein-Syndrom

Nach 78-stündiger Behandlung mit PGE_1 waren keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Die Sauerstoffsättigung hielt sich trotz sinkender Dosierung in einem günstigen Bereich. Das Kind konnte entlassen werden. Möglicherweise war ein noch erhöhter Pulmonalwiderstand die Ursache der anfänglichen Hypoxie.

3. Erweiterung von Kollateralgefäßen der Lunge

Zusätzlich zur Widerstandserniedrigung in den pulmonalen Gefäßen könnte man eine Eröffnung und Erweiterung von Kollateralgefäßen, von atypischen Gefäßen und Bronchialarterien der Lunge annehmen (Schöber, mündliche Mitteilung).

Auch dieser Wirkungsmechanismus kann für eine verbesserte Durchblutung der Lunge und damit höhere Oxygenierung durch die PGE_1 -Behandlung sorgen. Gerade bei den Kindern mit Pulmonalatresie sind solche Gefäße entscheidend für eine wenn auch mangelhafte Lungendurchblutung (Keck 20).

4. Indikation zur PGE_1 -Therapie

Auf Grund dieser Wirkungsmechanismen kann man die Indikationen für eine PGE_1 -Therapie folgendermaßen zusammenfassen:

Hypoxämie bei 1. Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum 2. Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum, 3. Fallot'sche Tetralogie mit extremer Pulmonalstenose, 4. Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, 5. Tricuspidalatresie mit kleinem rechten Ventrikel, Pulmonalstenose oder kleinem Ventrikelseptumdefekt, 6. Ebstein'sche Anomalie, 7. single ventricle und Transpositionen, die schwere Pulmonalstenosen als Teil der Mißbildung einschließen. Zu diskutieren ist der Einsatz weiterhin beim "Persistierenden fetalen Kreislauf" (Schöber behandelte 3 Fälle. Nur bei einem kam es zum Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung).

Bei den Kindern mit Pulmonalatresie wurde die PGE_1 -Therapie zur Operationsvorbereitung genutzt. Die Erfolgchancen der Operation sind sicher besser, wenn die Kinder in gut oxygeniertem Zustand auf den Operationstisch kommen. Manche dieser Patienten starben früher schon vor dem geplanten Eingriff infolge ihrer Hypoxie.

Nach den bisherigen Erfahrungen ist der Vorteil einer verbesserten Sauerstoffversorgung der Patienten unter der PGE_1 -Therapie weit höher einzuschätzen als das mögliche Risiko durch Nebenwirkungen. Für die Kinder mit den obengenannten Fehlbildungen ist die PGE_1 -Gabe keine Dauerlösung, sondern nur eine Notfalltherapie in den ersten Lebenstagen. Möglichst bald sollte sich an diese Behandlung eine korrigierende oder palliative Operation anschließen.

5. Die Rolle des Infusionsortes und der Infusionsart

Wichtig zu erwähnen ist noch die Rolle des Infusionsortes und der Infusionsart. PGE_1 ist im Blut stabil, wird aber zu 90 % bei einem einzigen Durchfluß des Lungenkreislaufs inaktiviert (Cassin 5, Ferreira 14). Die Inaktivierung erfolgt enzymatisch durch eine 15-Hydroxyprostaglandindehydrogenase (Piper 31). Dieses Enzym ist spezifisch für das Lungengewebe. Olley, Coceani und Kent (27) fanden, daß der Prozentsatz der PGE_1 -Inaktivierung größer wird mit zunehmendem Alter der Feten. Schon vor dem Auftreten des oberflächenaktiven Stoffes waren PGE_1 -inaktivierende Enzyme nachweisbar, jedoch war der Abbaumechanismus für Prostaglandine noch unzureichend.

Man sollte PGE_1 also nur als Dauerinfusion verabreichen (Kuschinsky 22) und den Infusionsort möglichst nahe an den erwünschten Wirkort legen. So ist es am günstigsten, bei den Neugeborenen die Katheterspitze durch eine Nabelarterie in die aufsteigende Aorta nahe dem Abgang des Ductus arteriosus zu schieben. Die Lage des Katheters sollte radiologisch kontrolliert werden. Bei älteren Kindern muß man mit einem zentralvenösen Zugang vorlieb nehmen. Bei 2 Kindern wurde mit gutem Erfolg über eine periphere Skalpvene infundiert.

Die Behandlung mit PGE_1 sollte stets auf einer Intensiv-Station unter fortlaufender Überwachung von Blutgasen, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur erfolgen. Im Hinblick auf mögliche Apnoezustände sollte auf jeden Fall ein Respiator bereitstehen.

VI. Zusammenfassung

Bei 14 Neugeborenen und einem 77 Tage alten Säugling mit zyantischen Herzmißbildungen (Pulmonalatresien und Kinder mit Ebsteinsyndrom) wurde Prostaglandin E_1 in einer Dosierung von $0,1 \mu\text{g/kg/min.}$ zum Teil in die Aorta ascendens nahe dem Abgang des Ductus arteriosus mittels eines Umbilicalarterienkatheters, zum Teil über einen zentralvenösen Katheter, sowie über periphere Venen infundiert. Es kam zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und der Sauerstoffsättigung im arteriellen, kapillären und zentralvenösen Blut. Geringgradig erhöhte sich auch der pH-Wert sowie das Standardbikarbonat. Der CO_2 -Partialdruck verminderte sich mäßig. Da die Lungendurchblutung bei Kindern mit den obengenannten Fehlbildungen hauptsächlich über den Ductus arteriosus stattfindet, ist anzunehmen, daß Prostaglandin E_1 eine Wiedereröffnung des Ductus arteriosus Botalli und damit eine bessere Durchblutung der Lungenkapillaren bewirkt. Zusätzlich ist eine Erniedrigung des Lungengefäßwiderstandes oder eine Eröffnung von Anastomosen zwischen Bronchial- und Lungenkreislauf denkbar.

Prostaglandin E_1 kann dazu benützt werden, die Kinder vor der geplanten Herzoperation optimal zu oxygenieren, sodaß sie unter den bestmöglichen Voraussetzungen zur palliativen oder korrigierenden Operation kommen können.

Die beobachteten Nebenwirkungen - Hyperpyrexie, Tachypnoe, gesteigerter Urinfluß, Apnoeanfälle und Erytheme - waren reversibel, konnten bei Verminderung der Dosis abgeschwächt oder vermieden werden und müssen gegenüber dem entscheidenden Vorteil der besseren Oxygenierung in Kauf genommen werden.

VII. Literaturverzeichnis

- 1) BERGSTRÖM, S., A. L. CARLSON and J. R. WEEKS:
The prostaglandins: A family of biologically active lipids.
pharmacol. Reviews, 20 (1968) 85
- 2) BERGSTRÖM, S., A. L. CARLSON, L. G. EKELUND, L. ORÖ:
Cardiovascular and metabolic response to infusions of
prostaglandin E₁ and to simultaneous infusions of
noradrenalin and prostaglandin E₁ in man.
Acta physiol. scand. 64 (1965) 332
- 3) BORN, G. V. R., G. S. DAWES, J. C. MOTT, B. R. RENNICKE:
The constriction of the ductus arteriosus caused by
oxygen and by asphyxia in newborn lambs.
J. Physiol., 132 (1956) 304
- 4) CARLSON, L. A. et al.:
Circulatory and respiratory effects of different doses of
prostaglandin E₁ in man.
Acta physiol. scand. 75 (1969) 161
- 5) CASSIN, S., T. TYLER, R. WALLIS:
The effects of prostaglandin E₁ on fetal pulmonary
vascular resistance.
Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine, 148 (1975) 584
- 6) CHRISTENSEN, N. CH.:
Medical manipulation of the ductus arteriosus.
The Lancet, 30 (1975) 406
- 7) COCEANI, F.:
Prostaglandins and the CNS.
Arch. Intern. Med. Vol. 133 (1974)
- 8) COCEANI, F., P. M. OLLEY:
The response of the ductus art. to prostaglandins.
Can. J. Physiol. Pharmacol., 51 (1973) 220

- 9) COCEANI, F., P. M. OLLEY, E. BODACH:
Prostaglandins: A possible regulator of muscle tone in the ductus arteriosus.
Prostaglandin and thromboxane Research, Vol. 1, New York (1976)
- 10) COCEANI, F., P. M. OLLEY, E. BODACH:
Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E₂.
Prostaglandins 9 (1975) 299
- 11) COCEANI, F., P. M. OLLEY, E. PERIN:
The response of the ductus arteriosus to E-type prostaglandins: a unique pattern.
Clin. Res. 22 (1974) 722 A
- 12) ELLIOTT, B., M. B. STARLING, J. M. NEUTZE:
Medical manipulation of the ductus arteriosus.
The Lancet, 18 (1975) 140
- 13) v. EULER, U. S.:
Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekrets.
Klin. Wschr. 33, 14. Jahrgang, 1182
- 14) FERREIRA, S. H., J. R. VANCE:
Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation.
Nature Vol. 216, 2 (1967) 868
- 14a) FRIEDMAN, W. F. et al.:
Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant.
The New England Journal of Medicine, 295 (1976) 520
- 15) HEYMANN, M. A., A. M. RUDOLPH:
Dilatation of the ductus arteriosus in infants with pulmonic atresia.
Pediatric research, 10 (1976) 313

- 16) HORTON, E. W.:
Biological activities of pure prostaglandins.
Experientia Vol. XXI/3 (1965) 113
- 17) HYMAN, A. L.:
The active responses of pulmonary veins in intact dogs
to prostaglandins F_2 and E_1 .
I. Pharmacol. Exp. Ther., 165 (1969) 267
- 18) JOINER, P. D. et al.:
Actions of prostaglandin E_1 and F_2 on isolated intro-
pulmonary vascular smooth muscle.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 150 (1975) 414
- 19) KADOWITZ, PH. J., P. D. JOINER, A. L. HYMAN:
Physiological and pharmacological roles of prostaglandins.
Am. Rev. Pharmacol., 15 (1975) 285
- 20) KECK, E. W.:
Pädiatrische Kardiologie.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1972
- 21) KOVALČÍK, V.:
The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen
and anoxia.
I. Physiol., 169 (1963) 185
- 22) KUSCHINSKY, LÜLLMANN:
Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1972
- 23) MAXWELL, G. M.:
The effect of prostaglandin E_1 upon the general and coronary
haemodynamics and metabolism of the intact dog.
Br. J. Pharmac. Chemo-ther., 31 (1967) 162
- 24) NAKANO, J. and J. R. Mc CURDY:
Cardiovascular effects of prostaglandin E_1 .
J. pharma. Exp. Ther., 156 (1967) 538

- 25) NEUTZE, J. M. et al.:
Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy
with E-type prostaglandins.
Circulation 55 (1977) 238
- 26) OLLEY, P. M.:
Nonsurgical palliation of congenital heart malformations.
The New England Journal of Medicine, 12 (1975) 1292
- 27) OLLEY, P. M., COCEANI F., KENT G.:
Inactivation of prostaglandin E₁ by lungs of the foetal lamb.
Experientia specialia 30/1
- 28) OLLEY, P. M., E. BODACH, H. HEATON, F. COCEANI:
Further evidence implicating E-type prostaglandins in the
patency of the lamb ductus arteriosus.
Europ. J. Pharmacol., 34 (1975) 242
- 29) OLLEY, P. M., F. COCEANI:
The in vitro response of the lamb ductus arteriosus to
prostaglandins.
Pediat. Res., 6 (1972) 341
- 30) OLLEY, P. M., F. COCEANI, E. BODACH:
E-type prostaglandins: a new emergency therapie for certain
cyanotic congenital heart malformations.
Circulation 53 (1976) 728
- 31) PIPER, P. J., J. R. VANE, J. H. WYLLIE:
Inactivation of prostaglandins by the lungs.
Nature Vol. 225 (1976)
- 32) REIS, R. L., R. P. ANDERSON:
Constriction of the ductus arteriosus. Experimental
observations in the newborn lamb.
JSR - Vol. IV, No. 8, August 1964
- 34) RUDOLPH, A. M., M. A. HEYMANN:
Medical treatment of the ductus arteriosus.
Hospital Practice, Febr. 1977, 57

- 33) RUDOLPH et al.:
Formalin infiltration of the ductus arteriosus. A method for palliation of infants with selected congenital cardiac lesions. Engl. J. Med., Vol. 292 (1975) 1263
- 35) RASHKIND, W. J., W. W. MILLER:
Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries.
Jama 196 (1966) 991
- 36) PORSTMANN, W., L. WIERNY et al.:
Catheter closure of patent ductus arteriosus: 62 cases treated without thoracotomy.
Radiol. Clin. North. Am., 9 (1971) 203
- 37) RUBIO, V., R. Limon Lason:
Treatment of pulmonary valvular stenosis and of tricuspid stenosis using a modified catheter. Program and Abstracts, World Congress of Cardiology, 2d Washington, DC, September 12 - 17 (1954) 205
- 38) SCHÖBER, J. G., H. P. LORENZ:
Verbesserung der arteriellen O₂-Sättigung bei zyanotischen Neugeborenen mit Prostaglandin E₁.
Herz 1 (1976) 198
- 38a) SCHÖBER, J. G., R. MOCELLIN, K. BÜHLMAYER
Persistierender "fetaler Kreislauf" beim reifen Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 124 (1976) 430
- 39) SHARPE, G. L., G. THALME, K. S. LARSSON:
Studies on closure of ductus arteriosus XI. Ductal closure in utero by a Prostaglandin synthetase inhibitor.
Prostaglandins, 8 (1974) 363
- 40) SHARPE, G. L., G. THALME, K. S. LARSSON:
Studies on closure of ductus arteriosus XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits.
Prostaglandins, 9 (1975) 585

- 41) SHARPE, G. L., K. S. LARSSON:
Studies on closure of the ductus arteriosus X. In vivo effect of prostaglandin.
Prostaglandins, 9 (1975) 703

- 42) STARLING, M. B., J. M. NEUTZE, R. L. ELLIOTT and R. B. ELLIOTT
Studies on the effects of prostaglandins E_1 , E_2 , A_1 and A_2 on the ductus arteriosus of swine in vivo using cineangiography.
Prostaglandins 12 (1976) 355

- 43) STARLING, M. B., R. B. ELLIOTT:
The effects of prostaglandins, prostaglandin inhibitors and oxygen on the closure of the ductus arteriosus, pulmonary arteriosus and umbilical vessels in vitro.
Prostaglandins, 8 (1974) 187

- 44) ÜBERLA, K.:
Biomathematik: Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog.
JSB Universität München, SS 1976

- 45) WEIR, E. K., J. T. REEVES, R. F. GROVER:
Prostaglandin E_1 inhibits the pulmonary vascular response to hypoxia and prostaglandin F_2 .
Prostaglandins 76, 426

- 46) WERNING, C. u. W. SIEGENTHALER:
Prostaglandine und Niere.
Dtsch. Med. Wschr., 95 (1970) 2345

- 47) WERNING, C., W. VETTER, P. WEIDMANN, H. U. SCHWEIKERT:
Effect of prostaglandin E_1 on renin in the dog.
Am. J. Physiol., 220 (1971) 852

- 48) ZUBERBUHLER, J. R. et al.:
Tissue adhesive closure of aortic-pulmonary communications.
Am. Heart J., 88 (1974) 41

VIII. Anhang

Tab. 1: Klinische Daten der Patienten

Nr.	Geschl.	Gewicht (g)	Länge (cm)	Alter ¹⁾ (Tage)	Diagnose
1	m	1880	45	3	Ebstein'sche Anomalie Dysplasie d. Pulmonalklappe
2	w	2910	48	2	Ebstein'sche Anomalie
3	m	4680	57	77	Pulmonalatresie single ventricle, TGA
4	w	2650	49	20	Pulmonalatresie Tricuspidalatresie Aneurysma d. Vorhofseptum
5	w	2680	43	9	Pulmonalklappenatr., IVS
6	m	3640	52	3	Pulmonalklappenatr., VSD, TGA
7	m	3500	52	1	Pulmonalatresie single ventricle, TGA
8	m	2750	52	12	Pulmonalatresie, VSD
9	w	3120	52	2	Pulmonalatresie single ventricle, TGA
10	m	2540	48	1	Pulmonalatr., AV-Kanal
11	m	2360	50	4	Pulmonalatresie Tricuspidalatresie
12	m	2050	50	5	Pulmonalatresie, IVS
13	m	2700	47	2	Pulmonalatresie, IVS
14	w	3750	53	0,5	Pulmonalatresie, IVS Tricuspidaldysplasie
15	m	4000	51	0,5	Pulmonalatresie, VSD

1) = bei Beginn der PGE₁-Therapie

IVS = Intaktes Ventrikelseptum

TGA = Transposition der großen Arterien

VSD = Ventrikelseptumdefekt

Tab. 2: Klinischer Verlauf

Nr.	Inf.Zeit vor Op. (h)	Operation	Inf.Zeit nach Op. (h)	Ausgang
1	86	---	--	absz. Pneumonie +
2	76	---	--	lebend
3	8	Blalock-Taussig-Shunt	47	+ bei Reoperation
4	6	Waterston-Shunt	--	+
5	10	Brock'sche Sprengung	--	+
6	3	Brock'sche Sprengung Blalock-Taussig-Shunt	42	lebend
7	36	Blalock-Taussig-Shunt	--	lebend
8	25	Waterston-Shunt	--	lebend
9	10	Waterston-Shunt	--	lebend
10	18	Blalock-Taussig-Shunt	20	+
11	53	Waterston-Shunt	--	lebend
12	11,5	Waterston-Shunt	26	+
13	126	Brock'sche Sprengung	45	lebend
14	131	Ausflußstraktpatch, Raf- fung d. Tricuspidalkl.	--	+
15	13	Blalock-Taussig-Shunt	58	lebend

+ = verstorben

Ergebnisse:

Die nachfolgenden Tabellen enthalten:

n = Anzahl der Einzeldaten

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der Einzelwerte

s = Standardabweichung

s^2 = Varianz

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ = Standardfehler des Mittelwertes

sowie:

$\bar{d}$ = arithmetisches Mittel der mit d bezeichneten Differenzen zwischen den beiden Beobachtungseinheiten des gleichen Patienten

$s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung

$s_{\bar{d}}^2$ = Stichprobenvarianz

$\frac{s}{\bar{d}}$ = Standardfehler

weiterhin:

$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} n$

p = Irrtumswahrscheinlichkeit der Differenz zweier Mittelwerte
(nur signifikante Werte wurden aufgeführt)

Tab. 3: Arterielle Blutgase

n = 15

Ausgangswert	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{x}$	7,369	25,94	43,89	24,23	48,2
s	0,1294	3,85	8,28	6,72	18,58
s ²	0,0167	14,83	68,60	45,21	345,17
s/ n	0,0334	0,99	2,14	1,73	4,79

n = 14

mit PGE₁ nach 1 Stunde

$\bar{x}$	7,4378	48,01	41,21	27,07	82,86
s	0,1221	12,05	9,00	6,58	14,12
s ²	0,0149	145,15	81,17	43,30	199,52
s/ n	0,0326	3,22	2,41	1,76	3,77

n = 12

mit PGE₁ nach 4 Stunden

$\bar{x}$	7,4308	50,58	41,15	25,87	85,5
s	0,082	10,93	11,10	3,46	7,61
s ²	0,0067	119,38	123,37	12,00	57,91
s/ n	0,0236	3,15	3,21	1,00	2,19

Verbundene Stichproben

n = 14

Differenz Ausgangswert / 1 Stundenwert

	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{d}$	0,0423	22,57	-3,43	2,11	34,0
s _d	0,0532	12,83	4,73	4,45	17,91
s _d ²	0,0028	164,53	22,36	19,85	320,77
s/ $\bar{d}$	0,0142	3,43	1,26	1,19	4,79
t	2,817	6,584	2,73	1,773	7,10
p	0,01	0,0005	0,01	0,05	0,0005

n = 12

Differenz Ausgangswert / 4 Stundenwert

	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{d}$	0,0508	23,83	-2,51	1,37	33,91
s $\bar{d}$	0,1148	10,09	5,57	5,83	14,28
s $\bar{d}$ ²	0,0131	101,96	31,08	34,09	204,08
s/ $\bar{d}$	0,0331	2,91	1,61	1,68	4,12
t	1,53	8,17	1,56	0,815	8,22
p		0,0005			0,0005

Tab. 4: Kapilläre Blutgase

n = 12

Ausgangswert	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{x}$	7,303	25,04	53,18	22,7	40,66
s	0,070	5,7	9,99	3,18	17,69
s ²	0,005	32,57	99,93	10,11	312,96
s/ n	0,020	1,64	2,88	0,92	5,10

n = 10

mit PGE₁ nach 1 Stunde

$\bar{x}$	7,313	38,88	51,08	23,0	66,4
s	0,0857	8,81	8,87	3,82	19,93
s ²	0,0073	77,76	78,66	14,61	397,37
s/ n	0,0271	2,78	2,80	1,21	6,30

n = 11

mit PGE₁ nach 4 Stunden

$\bar{x}$	7,354	42,86	49,58	25,9	73,72
s	0,075	8,72	8,44	2,95	16,69
s ²	0,0056	76,12	71,86	8,75	278,81
s/ n	0,0225	2,68	2,54	0,89	5,08

Verbundene Stichproben

n = 10

Differenz Ausgangswert / 1 Stundenwert

	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{d}$	0,0500	16,78	-3,51	1,5	30,1
$s_{\bar{d}}$	0,0802	7,38	6,83	3,65	13,73
$s_{\bar{d}}^2$	0,0064	54,53	46,62	13,33	188,54
$s/\bar{d}$	0,0253	2,33	2,15	1,15	4,34
t	1,976	7,202	1,633	1,304	6,935
p	0,05	0,0005			0,0005

n = 11

Differenz Ausgangswert / 4 Stundenwert

$\bar{d}$	0,0463	17,25	-2,50	2,95	30,63
$s_{\bar{d}}$	0,0869	6,58	10,68	3,01	11,14
$s_{\bar{d}}^2$	0,0075	43,31	114,02	9,07	124,05
$s/\bar{d}$	0,0262	1,98	3,22	0,91	3,35
t	1,767	8,712	0,776	3,242	9,143
p		0,0005		0,0005	0,0005

Tab. 5: Venöse Blutgase

n = 6

Ausgangswert	pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	S _{O₂}
$\bar{x}$	7,26	22,8	48,06	19,8	31,3
s	0,077	5,66	8,39	4,0	17
s^2	0,0058	32,12	70,4	16,26	317,46
s/ n	0,0313	2,31	3,4	1,64	7,27

n = 5

mit PGE_1 nach 1 Stunde

Ausgangswert	pH	pO_2	pCO_2	HCO_3^-	SO_2
$\bar{x}$	7,372	41,44	44,52	23,7	74,3
s	0,05	10,19	5,06	2,28	11,12
s^2	0,0026	103,99	25,65	4,96	123,7
s/ n	0,023	4,56	2,26	0,93	4,97

n = 6

mit PGE_1 nach 4 Stunden

$\bar{x}$	7,378	43,25	48,71	25,91	77
s	0,029	9,28	6,11	0,58	9,63
s^2	0,0008	86,17	37,4	0,34	92,8
s/ n	0,0119	3,79	2,49	0,23	3,93

Verbundene Stichproben

n = 5

Differenz Ausgangswert / 1 Stundenwert

$\bar{d}$	0,1	18,2	-5,08	3,04	39,5
$s_{\bar{d}}$	0,0845	13,4	4,43	4,36	21,6
$s_{\bar{d}}^2$	0,0071	180,6	19,62	19,08	466,5
s/ $\bar{d}$	0,0378	6,0	1,98	1,95	9,66
t	2,65	3,03	2,57	1,56	4,09
p	0,05	0,025	0,05	0,1	0,01

n = 6

Differenz Ausgangswert / 4 Stundenwert

$\bar{d}$	0,1166	21,02	0,65	6,08	46,33
$s_{\bar{d}}$	0,0765	13,66	5,82	4,44	23,68
$s_{\bar{d}}^2$	0,0058	186,58	33,88	19,74	561,07
s/ $\bar{d}$	0,0312	5,57	2,38	1,81	9,67
t	3,74	3,768	0,274	3,354	4,791
p	0,01	0,01		0,0125	0,0025

Tab. 6: Werte von Kindern ohne NaHCO_3 -Gabe

Kapilläre und arterielle Blutgase - Ausgangswerte

n = 20	pH	pCO_2	HCO_3^-
$\bar{x}$	7,3755	47,02	25,12
s	0,1059	9,36	5,27
s^2	0,0112	87,68	27,81
s/ n	0,0236	2,09	1,17

n = 17

mit PGE_1 nach 1 Stunde

$\bar{x}$	7,438	43,20	27,65
s	0,104	8,83	5,4
s^2	0,011	77,95	29,15
s/ n	0,025	2,14	1,31

n = 19

mit PGE_1 nach 4 Stunden

$\bar{x}$	7,403	45,39	26,63
s	0,082	10,54	2,98
s^2	0,0067	111,26	8,91
s/ n	0,0189	2,42	0,68

Verbundene Stichproben

n = 17

Differenz Ausgangswert / 1 Stundenwert

	pH	pCO_2	HCO_3^-
$\bar{d}$	0,0458	-3,09	1,735
$s_{\bar{d}}$	0,0730	5,18	4,57
$s_{\bar{d}}^2$	0,0053	26,83	20,94
s/ $\bar{d}$	0,0177	1,25	1,11
t	2,587	2,463	1,564
p	0,01	0,0125	

$n = 19$

Differenz Ausgangswert / 4 Stundenwert

	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻
$\bar{d}$	0,031	-1,55	1,5
$s_{\bar{d}}$	0,094	7,85	4,77
$s_{\bar{d}}^2$	0,0089	61,75	22,75
$s/\bar{d}$	0,0216	1,80	1,09
t	1,435		
p			

Lebenslauf

Ich bin am 5. September 1947 als Tochter des Gymnasialprofessors Heinz Sternitzke und seiner Ehefrau Martha, geb. Wildhofen in München geboren.

Vom September 1953 bis Juli 1958 besuchte ich die Volksschulen in München-Sendling und München-Untermenzing. Im September 1958 trat ich in das Städtische Elsa Brandström-Gymnasium München-Pasing ein und legte dort im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Vom Oktober 1967 bis April 1968 war ich als Jahreshelferin im Rahmen der Aktion "Ein Jahr Dienst am Nächsten" im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München tätig. Ich hatte dabei Gelegenheit, die Tätigkeit des Arztes näher kennen zu lernen und meine Eignung für den gewählten Beruf zu überprüfen.

Zum Sommersemester 1968 wurde ich zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München zugelassen. Im Frühjahr 1969 bestand ich die naturwissenschaftliche, im Frühjahr 1971 die ärztliche Vorprüfung.

Der Dienst im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München wurde mir als Krankenpflegepraktikum angerechnet. Meine Famulatur legte ich im Sommer 1971 in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder München, geleitet von Chefarzt Dr. Goebel, im Sommer 1972 in der Anästhesieabteilung der Neurochirurgischen Universitätsklinik München bei Prof. Dr. Enzenbach ab. Für 6 Wochen war ich noch im Herbst 1973 in der Inneren Abteilung des Ziegler-Spitals Bern als Famula tätig.

Im August 1974 legte ich in München mein medizinisches Staatsexamen ab.

Am 12. September 1974 heiratete ich in München den Dipl. Ing. Josef Christian.

Acht Monate der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingolstadt

bei Prof. Dr. Eisenreich und in der Inneren Abteilung bei Chefarzt Dr. Merkl.

Im Oktober 1975 wurde mein Sohn Andreas mit schweren Herz- und Nierenmißbildungen geboren, und ich mußte auf eine weitere ärztliche Tätigkeit verzichten. Während Andreas nach einer Herzoperation im Februar 1976 sieben Monate im Deutschen Herzzentrum München lag, hatte ich die Gelegenheit, auf der Kinderintensivstation bei Prof. Dr. Bühlmeier die restlichen vier Monate der Medizinalassistentenzeit zu leisten. Privatdozent Dr. Schöber gab mir damals die Anregung zu dieser Doktorarbeit.

Die Approbation als Arzt erhielt ich im November 1976.

Im September 1976 wurde mein Sohn Andreas nach Hause entlassen und starb im Juli 1977. Im November 1977 wurde meine Tochter Ruth geboren. Ich möchte nun zunächst meine Aufgabe als Mutter voll ausfüllen, hoffe aber nach einigen Jahren im Berufsleben wieder Fuß fassen zu können.

